DER EINFLUSS VON HYDROKORTISON AUF DIE SEKUNDÄRE KNOCHENBRUCHHEILUNG DER TEILOSTEOTOMIERTEN TIBIA

Hans Bauer

Diss München
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0025

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt
und der Chirurgischen Poliklinik

Direktor: Prof.Dr.L.Schweiberer

DER EINFLUSS VON HYDROKORTISON AUF DIE SEKUNDÄRE KNOCHENBRUCHHEILUNG DER TEILOSTEOTOMIERTEN TIBIA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Bauer
aus Hutthurm
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.W.L.Brückner
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.L.Schweiberer
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner lieben Frau Monika gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Die Frakturheilung	4
	1. Physiologie und Pathophysiologie	4
	2. Die primäre Knochenbruchheilung	8
	3. Die sekundäre Knochenbruchheilung	12
	4. Voraussetzungen für eine ungestörte Knochenbruchheilung	13
III.	Die Einflüsse auf die Frakturheilung	15
	1. Die Beeinflussung von Osteogenese und Knochenbruchheilung durch exogene chemische und medikamentöse Faktoren	15
	2. Der Einfluß niederfrequenter Magnetfelder auf die Frakturheilung	24
IV.	Material und Methoden	26
	1. Versuchstiere	26
	2. Hydrokortison	26
	3. 99mTc-Methylendiphosphonat	28
	4. Bohrlochkristallzähler	29
V.	Methodik der Versuche	31
	1. Osteotomie	31
	2. Hydrokortison-Applikation	31
	3. 99mTc-Methylendiphosphonat-Injektion	32
	4. Freilegung des Knochens	32
	5. Aktivitätsmessung im Bohrloch	33
	6. Statistik	34
VI.	Ergebnisse	35
VII.	Diskussion	38
VIII.	Zusammenfassung	43
IX.	Literaturverzeichnis	44
X.	Lebenslauf	51

I. Einleitung

Die Technisierung der Arbeitswelt und die Motorisierung des Straßenverkehrs führen vermehrt zu Unfällen, die eine Behandlung von komplizierten Frakturen erfordern. Auch die Bereitschaft der jungen Leute, jede neue Sportart auszuprobieren, deren Gefährlichkeit neue Gefahrenquellen darstellen, läßt Untersuchungen über Wund- und Knochenbruchheilung in den Vordergrund der experimentellen Forschung in der Chirurgie treten.

Die Fraktur- und Wundbehandlung wurde durch bedeutsame medizinische Entdeckungen und Entwicklungen in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts bereichert. Hervorzuheben sind die Narkose (LONG 1842, WELLS 1844, ANDREWS 1868), der Gipsverband (MATHYSEN 1852), die Antisepsis (LISTER 1867), die Asepsis (SCHIMMELBUSCH, BERGMANN 1885), die Lokalanästhesie (HALSTED 1885, SCHLEICH 1886), die Händedesinfektion (FÜHRBRINGER 1888), die Einführung steriler Operationshandschuhe (HALSTED 1890) und die Röntgenstrahlen (1895).

Vor der antiseptischen Ära bedeutete jede offene Fraktur einen potentiellen Amputationsfall, sehr häufig auch das Todesurteil. Eine drastische Senkung der Letalitäts- und Infektionsrate brachte die konsequente Anwendung antiseptischer Behandlungsprinzipien, wie sie in Deutschland vor allem von v. VOLKMANN aufgestellt wurden (53).

Auch heute bleibt die Knochenbruchbehandlung dort in der Diskussion, wo kein Verfahren dem anderen überzeugende Vorteile voraus hat. Für gewisse Frakturformen und Frakturlokalisationen ist die Behandlung eindeutig: Oberschenkelschaftfraktur und Marknagelung, Unterarm-

schaftfraktur und Druckplattenosteosynthese, proximale Oberarmschaftfraktur und konservative Behandlung sind durch das Gewicht der Ergebnisse zu untrennbaren Begriffen geworden (47).

Anders ist die Situation an der Tibia: Von den offenen Frakturen der Tibia abgesehen, zieht sich bei geschlossenen Frakturen des Tibiaschaftes eine breite Palette von Behandlungsverfahren quer durch die unterschiedlichen Chirurgenschulen (47).

Folgende drei Punkte sollen verdeutlichen, weshalb die Probleme an der Tibia größer sind als an anderen langen Röhrenknochen:

1. Die Tibia besitzt die mangelhafteste Weichteildeckung und damit auch das Problem des arteriellen Zustroms und des venösen Abstroms. Beide Faktoren können zu Durchblutungsstörungen mit Fragmentnekrosen führen.
2. Die Facies medialis der Tibia ist von keinerlei Muskelmantel bedeckt, weshalb die osteogenetische Leistung des an dieser Stelle fibrosierten Periostes vermindert ist.
3. Biomechanische Konstellationen, wie Sperrmechanismus der Fibula - konservative Behandlung -, fast geradlinig verlaufender, weiter konvergierender und divergierender Markraumtrichter - Marknagelung -, hohe Biegelast ohne gesicherte Zuggurtungsstabilisierung - Verplattung - führen in einem nicht geringen Prozentsatz zu Instabilität, verzögerter Bruchheilung und Pseudarthrose.

   Jede Beschleunigung der Knochenbruchheilung speziell an der Tibia wäre deshalb sehr erwünscht (47).

Der günstige Einfluß von Glukokortikoiden auf Skelettmetastasen, d.h. ihre Eigenschaft, nicht selten auf den osteolytischen Prozeß bremsend einzuwirken und für einen deutlichen Rückgang der Knochenschmerzen zu sorgen, ließ uns das Hydrokortison - als wichtigstes natürliches Glukokortikoid - geeignet erscheinen, in einer experimentellen Untersuchung an dem von HELLERER, BRÜCKNER und Mitarbeitern erstellten "Modell zum Studium von Einflüssen auf die Frakturheilung" (1979) seinen Einfluß auf die Knochenbruchheilung der teilosteotomierten Tibia zu überprüfen (21).

II. Die Frakturheilung

1. Physiologie und Pathophysiologie

Bei einem Knochenbruch handelt es sich um eine mechanische Zerstörung der Knochenstruktur, wodurch die Kraftübertragung unterbrochen wird. Dabei entstehen im günstigsten Fall zwei, häufig aber auch mehrere Bruchstücke, die als "Fragmente" bezeichnet werden.

Der Körper versucht nun, die Wunde durch Gewebsneubildung zu heilen. Bei einer Wundheilung geschieht dies mittels bindegewebiger Narben, d.h. mit unspezifischen, zunächst undifferenziertem Gewebe.

Der entscheidende Unterschied zwischen Wund- und Knochenbruchheilung besteht darin, daß die Frakturheilung zu einer Restitutio ad integrum sowohl in funktioneller als auch in struktureller Hinsicht führen soll.

Da die Wundheilung der meisten Gewebearten mit Narbenbildung endet, wobei das neu gebildete Gewebe funktionell meist gar nicht unterlegen ist, behält es histologisch aber einen anderen Charakter, eben den Bindegewebscharakter, bei.

Wenn bei der Fraktur die Kontinuität des Knochengewebes durchtrennt ist, so bildet sich im Frakturspalt aus den eröffneten Blutgefäßen des Knochenmarks, des Knochens und der Weichteile ein Hämatom. Nach der Gerinnung wird das Hämatom durch Granulationsgewebe ersetzt. Zu diesem Zeitpunkt, d.h. nach zwei bis acht Tagen, ist der Frakturspalt von gefäßreichem Binde-

gewebe ausgefüllt (provisorischer bindegewebiger Kallus). Gleichzeitig proliferieren aber auch die Bindegewebszellen des durchtrennten Periostes und Endostes. Da diese Bindegewebszellen knorpelige Grundsubstanz bilden, entwickeln sich einzelne Inseln aus Knorpelgewebe. Vor allem produzieren die periostalen Mesenchymzellen bereits frühzeitig osteoide Grundsubstanz, so daß sich knorpelhaltige Verbindungsbrücken zwischen den Frakturenden, besonders an der Außenseite der getrennten Knochenstücke, also im Bereich der Kompakta bilden (provisorischer knorpeliger Kallus).

Die knorpelhaltigen Verbindungsbrücken verkalken und werden abgebaut. Dabei ersetzen Kapillarsprossen mit Riesenzellen - wie in der Embryologie bei der Bildung von Ersatzknochen - den kalzifizierten Knorpel.

Die von Periost und Endost abstammenden Mesenchymzellen entwickeln sich zu Osteoblasten, bilden Osteoid und lagern die resorbierten Mineralsalze (Hydroxylapatit) zur Knochenneubildung ein. Dieses Stadium der Frakturheilung und die Knochenneubildung innerhalb der ersten vier Wochen nach der Fraktur bezeichnet man als provisorischer Kallus, weil auch in diesem Stadium der Heilungsprozeß noch nicht abgeschlossen ist. Die nun schon knöcherne Verbindung der Frakturenden wird durch Osteoklasten abgebaut und durch Osteoblasten zu neuem Knochen aufgebaut. Diese Knochenneubildung endlich entspricht der endgültigen Wiederherstellung des Knochens nach der Fraktur.

Wenn nach einer Fraktur die Knochenbruchenden disloziert sind, kann eine Verbindung nicht zustande kommen. Die Frakturenden bleiben beweglich, dadurch entsteht eine Pseudarthrose oder besser eine

"Fractura non sanata" ("non-union") (29), oder ein "Unruhekallus" (50). Zu dem Begriff der Pseudarthrose (keine Heilung nach sechs Monaten oder mehr) gehören auch die verzögerte Heilung (Heilung erst nach vier bis sechs Monaten), die Falschgelenkbildung und die Gelenkneubildung (Nearthrose). Meist ist die unzureichende oder zu kurze Ruhigstellung Ursache für eine nicht knöcherne Vereinigung einer Fraktur.

Andere Ursachen, wie Interposition von Muskulatur oder Sehnen, Distraktion der Fragmente, Störung der örtlichen Durchblutung, Fehlstellung durch Scherkräfte, Gewebsverlust, Infekt, Weichteilinterposition, Trümmerbruch oder Elektrolytverschiebungen sind sekundär.

Kommt es beim Umbildungsvorgang vom knorpeligen zum endgültigen Kallus durch Infektionen oder vorzeitige Belastungen zu zusätzlicher Reizung der Frakturstelle, wird überschüssiger Kallus gebildet, der zu wulstigen Auftreibungen führt und als "Callus luxurians" bezeichnet wird. Ein solcher Kallus kann zu Funktionsstörungen und Beschwerden führen.

Durch die weite Verbreitung operativer Knochenbruchbehandlung bei offenen Frakturen, Trümmerfrakturen und Serienfrakturen hat die Nekrosepseudarthrose sehr an Bedeutung gewonnen.

Unter dem Begriff der Nekrosepseudarthrose faßt man alle Frakturheilungsstörungen zusammen, bei denen die Teil- oder Totalnekrose biomechnisch bedeutsamer Intermediärfragmente im Vordergrund steht (50).

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die pathogenetischen Faktoren bei der Fragmentnekrose.

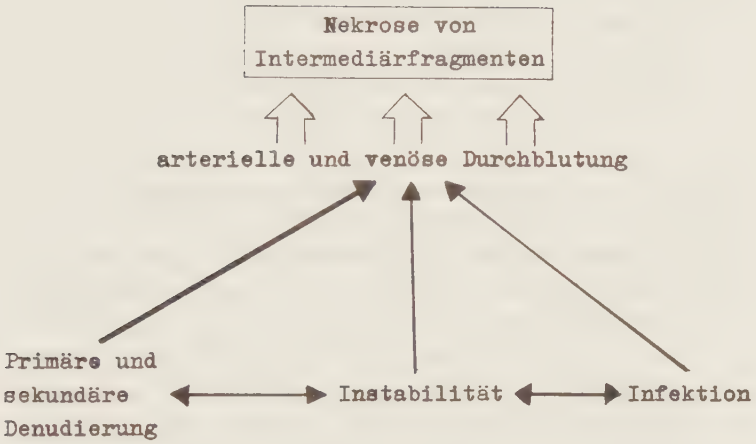

Abb.1: Pathogenese der Nekrose von Intermediärfragmenten (SCHWEIBERER et al. 1979) (50)

Hierbei liegt das Problem in der Unbeeinflußbarkeit der Nekrosepathogenese, denn entweder ist der Schaden bereits akzidentell-traumatisch eingetreten, oder es besteht die Notwendigkeit, zusätzlich ein Operationstrauma zu setzen, das - wenngleich steuerbar - in seinen Auswirkungen nicht streng kalkulierbar ist (48).

SCHWEIBERER (1978) hat nachgewiesen, daß die Nekrosepseudarthrose bedingt ist durch den Ausfall des arteriellen Blutstromes des Markraumes. Dabei führt eine Instabilität in Verbindung mit einem Fremdkörper zur Obliteration arterieller Gefäße, so daß mehr oder weniger große Kortikalisbezirke der Nekrose anheimfallen.

Die auf eine Fraktur physiologische Reaktion des Periostes bewirkt unter konservativer Behandlung eine Stabilisierung der Fragmente, nicht jedoch eine kompensatorische Ernährung einer aus dem zentrifugalen Blutstrom des Markraumes ausgeschalteten Kortikalis.

Das Periost und dessen Verbindungen zu den Weichteilen ist dagegen maßgeblich für den venösen Abfluß aus der Kortikalis verantwortlich. Der Verlust der venösen Drainage führt über die venöse Thrombose zur Kortikalisnekrose (46).

2. Die primäre Knochenbruchheilung

In klinischer und röntgenologischer Sicht unterscheidet man heute eine primäre und eine sekundäre Knochenbruchheilung (29). Von einer Knochenbruchheilung "per primam intentionem" (bone healing by primary intention) spricht man, wenn röntgenologisch eine Kallusbildung fehlt (47). Mit den entsprechenden Begriffen aus der Wundheilung haben die Begriffe "per primam" bzw. "per secundam" nichts zu tun, sondern es soll ausgedrückt werden, daß eine Fraktur sowohl ohne als auch mit Kallusbildung ausheilen kann.

SCHENK und WILLENEGGER (41) konnten im Jahre 1963 am osteotomierten Hunderadius zeigen, daß bei einer perfekt reponierten und durch Kompressionsplatte stabil fixierten Fraktur im Bereich der plattennahen Frakturlinie allein die Osteone die Träger des Heilungsvorganges sind und daß sich in der Fraktur kein defektausfüllender Vorgang abspielt. In der plattenfernen Kortikalis hingegen verbleibt meistens ein gewisser Abstand der beiden Fragmente voneinander.

Auch das histomorphologische Bild unterscheidet sich in diesen Bereichen entsprechend. Zum einen spricht man von der Kontaktheilung, zum andern von der Spaltheilung. Eine absolute mechanische Stabilität ist die gemeinsame Voraussetzung für diese beiden Möglichkeiten der Knochenbruchheilung.

Die Kontaktheilung erfolgt als einphasiger Prozeß. Die Resorption an den Fragmenten bleibt aus, so daß ein perfekter Kontakt erhalten bleibt. Durch diesen Kontakt wird das Eindringen von Blutgefäßen und Bindegewebe in den Frakturspalt verhindert. Die Verzahnung der Bruchsütcke findet durch longitudinal regenerierende Osteone statt. Dabei ist das regenerierungsfähige Osteon mit seinem typischen Aufbau das wichtigste Element eines solchen Heilvorganges.

SCHENK hat 1972 durch Tetrazyklinmarkierung nachgewiesen, daß die Geschwindigkeit für das longitudinale Vorrücken etwa 100µm pro Tag beträgt (41).

Die Spaltheilung ist ein zweiphasiger Prozeß. Er wird eingeleitet durch die Plombierung der verbliebenen Spalte mit primär gebildetem Knochen bei absoluter mechanischer Ruhe.

Vom Periost, vom Markraum und von den Haver'schen Kanälchen aus wachsen Gefäße in den Spalt ein. In Begleitung der Blutgefäße liegen perivaskuläre, wenig differenzierte Zellen, von denen angenommen wird, daß sie die Stammzellen der Osteoklasten sowie der Osteoblasten darstellen. Es muß betont werden, daß der im Spalt entstandene Knochen nicht über den Weg der Knorpel- oder Bindegewebsbildung entsteht, sondern daß es sich um eine primär knöcherne Plombierung des

Spaltes handelt. Die Spaltbildung setzt unter stabilen Verhältnissen bereits kurze Zeit nach der Verletzung ein und kann ohne vorausgehende Resorptionstätigkeit mit der Bildung von Knochen beginnen.

In einer zweiten Phase erfolgt nun auch hier der longitudinale Durchbau der Frakturstelle durch wachsende Osteone von einem Fragmentende zum andern. So erfolgt eine Verzahnung beider Bruchstücke (42).

Die Appositionsrate, d.h. die von den Osteoblasten pro Tag deponierte Schicht aus neuen Knochenlamellen, wurde nach mehrfacher Tetrazyklinmarkierung durch FROST (1963) auf ca. 1 µm pro Tag berechnet. Durch mehrmalige Fluoreszenzmarkierung konnten auch Werte für das tägliche Vorrücken der Osteoklasten berechnet werden. Diese Strecke beläuft sich auf 30-100 µm pro Tag (22,42,43,49).

Bei einer durch Schrauben- oder Plattenosteosynthese stabil versorgten Fraktur laufen beide oben beschriebene Formen der primären Knochenbruchheilung nebeneinander ab. Die Ergebnisse und die Festigkeit einer solchen primären Heilung sind davon abhängig, wie viele Osteone in einer bestimmten Zeit regenerieren. Wenn bei einer Fraktur nach stabiler Fixierung und Reduktion des Fragmentabstandes die Spaltweite unter 1 mm liegt, dann läuft die primäre Knochenheilung folgendermaßen ab:

a) Die Latenzzeit, in der zunächst die Stammzellen für die am Umbau beteiligten Elemente mobilisiert und Resorption und Formation im Sinne einer programmierten Sequenz in Gang gesetzt werden, ist kurz. Bereits innerhalb von Stunden sprossen Blutgefäße und Fibrozyten in den Defekt ein (23,41,42).

b) Eine Resorptionsphase, in der durch die Osteoklastenaktivität die knöcherne Interzellulärsubstanz resorbiert wird, fehlt. Man sieht keine Zeichen eines osteoklastischen Abbaus in Form von Howship'schen Lakunen (23,41,42).

c) Die Knochenheilung setzt bereits nach ein bis zwei Tagen mit dem Erscheinen von Osteoblasten auf der Wandung des Defektes und entlang der Bruchfläche ein (23,41,42).

d) Die primär einsetzende Knochenbildung liefert in den meisten Fällen zuerst nicht Lamellenknochen, sondern primitive Faserknochen. Diese Schicht erreicht bei kleinen Defekten allerdings eine Dicke von mehr als 10 - 15 µm. Erst nach dem Ausgleichen der von den Osteoklasten zurückgelassenen Mikrounebenheiten setzt auch hier die Produktion von Lamellenknochen ein.

   Bei größeren Defekten kommt der Faserknochenbildung auch die Aufgabe zu, in kurzer Zeit größere Räume für das anschließende Auffüllen mit Lamellenknochen aufzubauen (23,41,42).

e) Die primären Ossifikationsvorgänge erinnern in ihrem Reaktionsmuster stark an die embryonalen und fetalen Formen der Knochenbildung. In der Tat zeigt sich bei dieser Gewebsdifferenzierung eine auffallende Adaptionsfähigkeit an die mechanische Situation, die je nach lokalen Bedingungen durch Faserproduktion oder durch Knorpelbildung beantwortet wird.

   Die primäre Ossifikation stellt somit eine von den Umbauvorgängen völlig verschiedene Form der Knochenbildung dar. Sie ist nicht Umbau, sondern eine echte Neubildung in bisher nicht von Knochengewebe eingenommenen Räumen (42).

3. Die sekundäre Knochenbruchheilung

Von einer Knochenbruchheilung "per secundam intentionem" (bone healing by secondary intention) spricht man, wenn man röntgenologisch eine Kallusbildung sieht.

Eine sekundäre Knochenbruchheilung findet man nach konservativen und funktionellen Behandlungsmethoden, z.B. nach Knochenmarknagelung oder nach einer Adaptionsosteosynthese.

Die Kallusbildung setzt spaltferne ein und geht von paraossalem Gewebe aus. Kallusbildung findet man also periostal und im Markraum, Faserknorpel- und Bindegewebsbildung im interfragmentären Bereich.

Der gesteigerte innere Umbau der substantia compacta entspricht einer Revitalisierung, so daß hierdurch die Heilung entsprechend beeinflußt wird.

Die Knochenbildung geht entlang dem aufgebauten fibrokartilaginären Gewebe weiter. Sie läßt sich weitgehend mit den embryonalen Verhältnissen der desmalen Ossifikation vergleichen. Die mechanische Beanspruchung induziert auf der Zugseite eine Bindegewebsbildung, auf der Druckseite eine Knorpelbildung.

Da eine instabil fixierte Fraktur immer kleinen Bewegungen ausgesetzt ist, die dazu führen, daß das Blastem, das sich aus dem osteogenetischen Gewebe entwickelt hat, einer fortwährenden mechanischen Beanspruchung ausgesetzt ist, resultiert, daß Knochenbildung unter diesen Umständen nur in einer bestimmten Entfernung von der Unruhezone aus möglich ist und der Ersatz dieses intermediären Gewebes erst durch Knochenmaterial erfolgt.

4. Voraussetzungen für eine ungestörte Knochenbruchheilung

Der Knochenbruchheilungsverlauf wird durch die Form und die Lokalisation, den Grad der Dislokation, die Nebenverletzungen und das Alter sowie durch den klinischen Zustand des Patienten bestimmt. Neben Anämie oder Hypoproteinämie können System- oder Stoffwechselerkrankungen zu einer Störung der Frakturheilung führen.

Eine ungestörte Knochenbruchheilung setzt voraus:

a) Gute Vaskularisation im Knochen und in den Weichteilen.

b) Mechanische Ruhe, d.h. Neutralisation aller Störkräfte wie Scherkräfte, Zug und Instabilität aller Art.

   Senkrecht auf die Fraktur einwirkende Druckkräfte begünstigen die Frakturheilung, da sie eine immobilisierende Wirkung haben.

c) Fehlende Infektion (1).

Anhaltende Instabilität ist die häufigste Ursache für eine ausbleibende Frakturheilung.

Am meisten gefährdet sind kurze Quer- und Schrägbrüche. An der Stelle der dauernden Unruhe bleibt die Kallusbildung aus. Zwischen den Fragmenten kommt es lediglich zu fibröser Verbindung. Es resultiert eine Pseudarthrose.

Man unterscheidet zwischen hypertrophischer und atrophischer Pseudarthrose. Die hypertrophische Form zeigt im Röntgenbild eine elephantenfußartige Verbreiterung der Fragmentenden, die auf einer Knochenauflagerung

beruht und nur dann entsteht, wenn die Vaskularisation ausreichend ist. Bei ungenügender Vaskularisation und teilweise nekrotisch gebliebenem Knochen bleiben die Fragmentenden reaktionslos und charakterisieren das Bild der atrophischen Pseudarthrose (1).

III. Die Einflüsse auf die Frakturheilung

1. Die Beeinflussung von Osteogenese und Knochenbruchheilung durch exogene chemische und medikamentöse Faktoren

Hormone:

a) Anabolika

PERSCHIN und LAWRISCHEWA (38) haben durch Tierexperimente festgestellt, daß Anabolika nicht nur die Eiweißsynthese verstärken, sondern auch eine günstige Wirkung auf die Reparationsvorgänge des Knochens ausüben. Sie normalisieren die gestörte Durchblutung bei den dislozierten Frakturen mit unfixierten Bruchstücken und bei erheblichen Knochendefekten (38).

ALLGÖWER sah ebenfalls ein positives Ergebnis der Beeinflussung von Knochenbruchheilung mit Androgenen (2).

Als Ergebnis ihrer Versuche sehen PERSCHIN und LAWRISCHEWA folgende Punkte:

- Die Anwendung eines Anabolikums im Tierexperiment verhindert die nach Frakturen ausgeprägte Zirkulationsstörung und damit verbundene nekrotische Veränderungen.
- Anabolika fördern eine schnellere Bildung der Osteoblasten mit der ihnen eigenen Fähigkeit, die RNS zu kumulieren, was eine für die Knochenneubildung fördernde Proteinsynthese bedeutet.
- Anabolika tragen zu einer vollen organtypischen Knochenregeneration in der 5. - 6. Woche bei.

In der Kontrollgruppe findet zu dieser Zeit keine organspezifische Regeneration des Knochengewebes statt (38).

b) Somatotropes Hormon (STH)

Das somatotrope Hormon oder Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens hat zahlreiche metabolische Funktionen.

Es hat kein spezifisches Erfolgsorgan, sondern greift in den Eiweiß-, Fett-, Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsel ein. Für den Skelettstoffwechsel sind die anabolen Eigenschaften des Hormons mit Förderung der Protein- und RNA-Synthese und Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt von Bedeutung.

Die bekannteste Wirkung des Wachstumshormons ist die Aktivierung der Chondrogenese und der enchondralen und periostalen Knochenbildung, die bei Störungen der enchondralen Ossifikation, besonders beim hypophysären Zwergwuchs therapeutisch genutzt wird (6).

Bei der Knochenbruchheilung spielt der Einfluß des Wachstumhormons auf die Synthese der organischen Knochenmatrix und die quantitative Zunahme und Differenzierung des Kallus eine Rolle. Zur Verbesserung der Frakturheilung wurden bereits seit etwa 1935 Hypophysenvorderlappenextrakte verwendet (13,14).

Von einigen Untersuchern wurde nach Anwendung von somatotropem Hormon tierexperimentell und bei menschlichen Frakturen verstärkte Bruchkonsolidierung und vermehrte Kallusbildung gefunden (27,28).

BETHGE konnte 1979 in Tierversuchen mit Kaninchen zeigen, daß unter dem Einfluß von Wachtumhormonen die Kallusbildung zwar relativ klein, aber von auffällig fester Konsistenz war (6).

SENK et al. stellten 1978 bei Tierexperimenten fest, daß eine STH-Behandlung eine vermehrte, peripher von den Frakturenden beginnende Ossifikation (überwiegend über den Weg der desmalen Knochenbildung) sowie einen schnelleren Umbau des primären desmalen Kallus in trabekulären Knochen stimuliert. Bei Unterschenkelfrakturen wird die Kallusbildung beschleunigt. Außerdem wird die Kallusfestigkeit verbessert und die Kallusmassen im Frakturgebiet verringert, wie auch BETHGE feststellte.

Nach den Autoren sind diese Ergebnisse jedoch keine ausreichende Grundlage für den breiten klinischen Einsatz von Wachtumhormonen zur Therapie schlecht heilender Frakturen (51).

c) Calcitonin

Calcitonin wird in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse, den sog. c-Zellen, gebildet. Calcitonin ist zusammen mit dem Parathormon für die Aufrechterhaltung der Kalzium-Homöostase verantwortlich. Parathormon wird ausgeschüttet, wenn der Serum-Kalzium-Spiegel unter den Normwert abfällt. Calcitonin dagegen senkt einen erhöhten Serum-Kalzium-Spiegel.

Dieser Effekt wird dadurch hervorgerufen, daß Calcitonin die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt. Die Inhibition der Knochenresorption wurde auf eine Osteoklastenverminderung bezogen (16,17,18).

Elektronenmikroskopisch konnte nachgewiesen werden, daß Osteoklasten durch das Hormon morphologisch verändert, von der Knochenoberfläche abgehoben und dadurch inaktiviert werden (25,57).

Die Wirkung des Calcitonins auf die Osteoblasten wird unterschiedlich beurteilt. Während SCHULZ et al. nur von einer Förderung der Mineralisationsleistung sprechen, beschreibt ZICHNER zusätzlich eine Vermehrung der Osteoblasten und eine Beschleunigung der Kollagensynthese (45,58).

BETHGE et al. (1979) konnten bei Versuchen mit Kaninchen mit Calcitonin allein oder in Kombination mit Vitamin D_1, Kalzium und Phosphat keinen positiven Einfluß auf die Frakturheilung erkennen (6).

FALTER et al. (1982) untersuchten die Wirkung von Calcitonin auf die sekundäre Knochenbruchheilung an Ratten. An den isolierten Tibiae wurde die Aktivitätsanreicherung von ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat gemessen und das Impulsratenverhältnis auf signifikante Unterschiede untersucht. An den Tagen 10 bis 25 postoperativ unterschieden sich die Impulsratenquotienten der mit Calcitonin behandelten von denen der Kontrolltiere signifikant.

Aus der erhöhten Einlagerung von ^{99m}Tc-MDP unter Calcitoningabe kann auf aktivere Stoffwechselprozesse der Frakturheilung geschlossen werden.

Die Autoren schließen allerdings nicht aus, daß ein vermehrter Umsatz im Frakturgebiet auch durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus als Folge einer Senkung des Serum-Kalziums durch Calcitonin bedingt sein kann (15).

d) Ribonukleinsäure

Die Bedeutung der Ribonukleinsäure (RNA) für die organspezifische Proteinsynthese, das Granulations- und Regenerationsgewebe und die Frakturheilung wurde von BETHGE et al. 1973 und 1976 beschrieben.

Bei den Versuchen wurde eine begrenzte Verbesserung der Heilungsergebnisse von Unterschenkelfrakturen der Kaninchen nach i.m. Injektion heterologer organspezifischer Ribonukleinsäure gefunden (7).

Bei Untersuchungen fanden BETHGE et al. 1979 bei der kombinierten Anwendung von RNA und einzelnen Aminosäuren und Aminosäuregemischen (Aminoplasmal) eine mäßige Erhöhung der Resultate (6).

e) Aminosäuren

Im kollagenen Bindegewebe findet sich ein hoher Prozentsatz an Prolin, Hydroxyprolin und Hydroxylysin. Diese Aminosäuren sind ein charakteristischer Bestandteil der organischen Knochenmatrix.

Der Nachweis der Unentbehrlichkeit essentieller Aminosäuren wurde im Tierversuch bei Mangel der entsprechenden Aminosäuren, meist durch Beobachtung einer Wachstumshemmung, also einer Störung der enchondralen Ossifikation, festgestellt.

BETHGE et al. überprüften deshalb, ob bei der Frakturheilung eine überschüssige exogene Zufuhr von Lösungen, die die essentiellen Aminosäuren enthielten, oder aber auch von Lysin und Prolin allein oder in Kombination mit anderen Aminosäuren der Neuaufbau der organischen Knochenmatrix und damit auch des Kallus gefördert wurde.

Als Präparat für die Eiweißsubstituierung wurde Aminoplasmal ausgewählt.

Die Autoren fanden bei den Kaninchen Verbesserungen der Frakturheilungsresultate (6).

f) Kallikrein

Kallikrein ist eine Kinine (Bradykinin, Kallidin) freisetzende Protease, eine Kininogenase.

LANDSLEITNER et al. beobachteten nach lokaler Applikation von Kallikrein eine Proliferation kollagenen Bindegewebes (33).

Die Beobachtungen von LANDSLEITNER veranlaßten BETHGE et al., Kaninchen Kallikrein in den Bruchspalt zu injizieren. Durch die lokale Applikation konnte jedoch keine Verbesserung der Kallusbildung erzielt werden. Daraufhin wurde Kallikrein nur noch i.p. verabreicht. Nach i.p. Injektion von Kallikrein fanden die Autoren in begrenztem Umfang eine Beschleunigung der Knochenbruchheilung (6).

g) Cyclisches Adenosin 3'5' monophosphat

Von RALL und SUTHERLAND wurde 1956 das Nukleotid cyclisches Adenosin 3'5' monophosphat (cAMP) entdeckt. cAMP wird enzymatisch durch die an die Zellmembran gebundene Adenylcyclase aus Adenosin 5' triphosphat (ATP) gebildet und von einer Phosphodiesterase zu dem proliferativ unwirksamen Adenosin 5' monophosphat abgebaut. Kurzfristige Erhöhungen des cAMP-Gehaltes der Zelle stimulieren neben anderen Prozessen die DNA-Synthese und die Mitoseaktivität (40).

Von BETHGE et al. wurde untersucht, wie weit cAMP allein oder in Kombination mit anderen zellproliferativen Stoffen in der Frakturheilung wirksam ist.

Von entscheidender Bedeutung für die Versuchsergebnisse war die exogene Zufuhr von cAMP. Dabei führte die Kombination von cAMP mit Aminosäuregemischen, mit Aminosäuren und RNA und mit Aminosäuren, RNA und Kallikrein zu einer stufenweisen, unter allen Bedingungen signifikanten Verbesserung bei den Frakturheilungsvorgängen (6) (Abb.1).

Bei einem Vergleich der Werte der frakturierten und behandelten Tibia mit denen der ungebrochenen Tibia der anderen Extremität derselben Tiere bestand kein signifikanter Unterschied mehr.

Die gebrochenen und behandelten Knochen hatten die Widerstandsfähigkeit der ungebrochenen erreicht. Das signifikante Ergebnis der letzten drei Versuchsserien (cAMP und Aminosäuren, cAMP und AS und RNA und cAMP und AS und RNA und Kallikrein) vom 14. Tag post fracturam übertraf das der Kontrollserie vom 20. Tag post fracturam. Damit wurde die Frakturheilungszeit um etwa ein Drittel verkürzt (6).

h) Fibrinstabilisierender Faktor XIII

BENFER und STRUCK (1977) behaupten, daß durch die Applikation von fibrinstabilisierendem Faktor XIII während des Frühstadiums einer Fraktur die Knochenbruchheilung positiv beeinflußt werden kann. Durch exogene Faktor XIII-Applikation haben sie eine Erhöhung der Fibrinkonzentration im Frakturhämatom erreicht (4).

KLESSINGER (1981) konnte bei seinen Versuchen keinen signifikanten Unterschied zwischen mit Faktor XIII behandelten und unbehandelten Tieren feststellen, so daß er nicht auf eine beschleunigte Heilung unter Faktor XIII-Einfluß schließt (26).

i) Antiphlogistika

In der Frühphase der Fraktur, in der Frakturhämatom und Ödem im Vordergrund stehen, haben Entzündungshemmer einen günstigen Einfluß auf die Fraktur. Dabei hat sich Oxyphenbutazon als wirksames Prophylaktikum der posttraumatischen und postoperativen Schwellung erwiesen.

Außerdem haben Diuretika eine signifikante abschwellende Wirkung gezeigt (2).

Es ist aber in der Frühphase der Fraktur von Bedeutung, daß die Abschwellung weniger von Medikamenten als vielmehr von der konsequenten Hochlagerung in Verbindung mit Bewegungsübungen abhängt.

Bereits in dieser Frühphase spielen mechanische Faktoren in der Beeinflussung des posttraumatischen Geschehens eine wirksamere Rolle als Medikamente. Diese können die physikalischen Maßnahmen nur unterstützen, keineswegs aber ersetzen (2).

Im Frakturgebiet entscheidet vor allem die Vaskularisation der Fragmente über die Schnelligkeit, mit der die Frakturlinie verschwindet. Die Vaskularisation der Fragmente stellt aber einen Faktor dar, der mit Medikamenten kaum zu beeinflussen ist (2).

k) Embryonalextrakt

UHER (1971) berichtete, daß im Tierexperiment durch Embryonalextrakt-Applikation die Ausdehnung der Kallusfläche im Vergleich zur Kontrollgruppe um die Hälfte verkleinert wird, wodurch später ein ausgesprochen kleiner Kallus resultiert. Nach Anwendung des Embryonalextraktes setzte eine rasche Verkalkung ein, bedingt durch die Beschleunigung des Mineralisationsprozesses und durch die Verknöcherung des Kallusgewebes (54). Auffällig war, daß bei den Versuchstieren im Gegensatz zur Kontrollgruppe das Verhältnis der Gefäßzahl je Flächeneinheit größer ist. Die dadurch verbesserte Durchblutung des Kallusgewebes der Versuchstiere dürfte eine primäre Ursache der schnelleren und festeren Frakturheilung sein (54).

l) Kollagenapplikation

BENFER und STRUCK (1972) (5) versuchten, im Tierexperiment die Frakturheilung durch lokale Kollagenapplikation zu fördern. Da die frühe Reparationsphase der Knochenbruchheilung in einer zunächst bindegewebigen Verspannung der Fragmente besteht und auf der Bildung von kollagenem Fasermaterial beruht, bieten BENFER und STRUCK dem Gewebe im Bruchbereich per injectionem die löslichen Vorstufen dieses Fasermaterials an, das durch intravitale Anlagerungsorte für die Knochenmineralien und damit einer schnelleren Festigung dienen dürfte (5). Das Versuchsergebnis zeigte bei den behandelten Tieren eine signifikant höhere Festigkeit in der 3. und 4. Woche nach der Fraktur sowie röntgenologisch periostkallusarme Frakturen im Vergleich zu den Kontrolltieren (5).

2. Der Einfluß niederfrequenter Magnetfelder auf die Frakturheilung

Biologische Wirkungen, teils vermutet, teils nachgewiesen, haben dazu geführt, niederfrequente Magnetfelder in der Therapie, insbesondere zur Förderung der Frakturheilung, einzusetzen.

Die Befürworter der Magnetfeldtherapie verweisen auf Stoffwechselaktivierung und verbesserte Vaskularisation (30) sowie auf eine räumliche Ausrichtung der im Frakturbereich regenerierenden Gewebe, was in Zusammenhang gebracht wird mit der praxisüblichen magnetischen Durchströmung in Knochenlängsrichtung (55).

Insgesamt wird diesen Vorgängen eine Förderung und Beschleunigung der Frakturheilung zugeschrieben.

Zur Therapie von Frakturen gibt es in der Praxis vor allem folgende beide Versionen: Zum einen die alleinige Applikation eines Magnetfeldes und zum anderen als Komponente in Systemen, wo nach dem Transformatorprinzip in einer Sekundärspule induzierte elektrische Potentiale zur Wirkung kommen.

Den Magnetfeldern eigene Effekte bezüglich der osteogenen Stimulation sieht BASSET (3) in erster Linie in einer longitudinalen Orientierung des neugebildeten Gewebes und damit verbunden einer frühzeitigen Förderung von konsolidierenden Vorgängen.

In Untersuchungen zur Wundheilung ist eine architektonische Ausrichtung regenerierenden Bindegewebes im Magnetfeld bestätigt worden (35).

KRAUS dagegen betont den Einfluß magnetischer Einergie eher in Richtung der Aktivierung von Stoffwechselprozessen und Gefäßneubildung in den reparativen Zonen (30).

Die Bedeutung der Magnetfeldtheorie in der Frakturheilung ist in der Literatur kontrovers dargestellt und neben einer ganzen Reihe positiver Befunde existieren Untersuchungen, die zu kritischer Einstellung Anlaß geben (8,19).

In einer neueren Untersuchung am Frakturmodell der osteotomierten Rattentibia versuchten SCHNIZER et al. (1982) Magnetfeldwirkungen auf den Heilverlauf zu objektivieren.

Versuchsdurchführung und Operation erfolgten unter standardisierten Bedingungen, wobei die Fraktur mit einer lockeren Markraumschienung versorgt wurde. Die Versuchstiere waren postoperativ freibeweglich einem niederfrequenten pulsierenden Magnetfeld (25 Hz, 80 Gauß, 14 Stunden täglich) ausgesetzt. Nach 10, 20, 30 und 50 Tagen wurden die Präparate radiologisch (^{99m}Tc-MDP) und biomechanisch ausgewertet (Zugfestigkeit). Im Vergleich zu den mitgeführten Kontrollgruppen ließ sich anhand der verwendeten Parameter keine Magnetfeldwirkung feststellen (44).

IV. Material und Methoden

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 90 vier Monate alte, im Durchschnitt 330 g schwere männliche Albinoratten vom Stamm Spraque-Dawley verwendet. Männliche Ratten wurden gewählt, um Beeinflussung durch Hormonschwankungen des Östrus zu vermeiden.[3] Ratten eignen sich als Versuchstiere aus mehreren Gründen: Die Rattentibia ist wie die menschliche Tibia nur teilweise von Muskulatur bedeckt. Der Zugang zur Tibia ist deshalb einfach. Von Ratten können in genügender Menge gleichartige Tiere vom Inzuchtstamm herangezogen werden. Überwachung und Haltung von Ratten sind ohne Probleme. Die Tiere wurden für die Versuche in 6 Gruppen zu je 15 Tieren eingestellt. Während der Versuchsdauer hatten die Ratten freien Zugang zu Laborfutter (Atromin^{R}) und Wasser.

2. Hydrokortison

Neben Kortison und Kortikosteron gehört Hydrokortison zu den wichtigsten natürlichen Glukokortikoiden, welche eine der drei Gruppen von Steroidhormonen darstellen, die in der Nebennierenrinde gebildet werden.

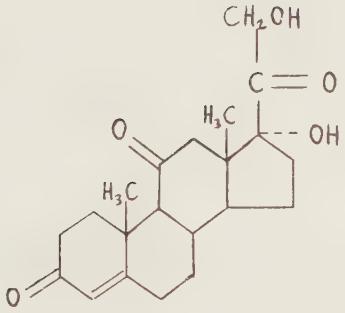

Abb.2: Kortison

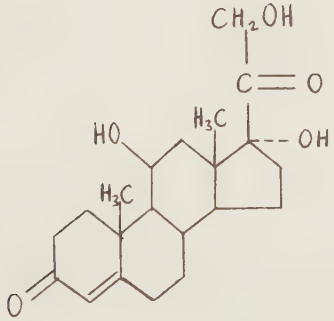

Abb.3: Hydrokortison (Kortisol)

3. ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat

Die Knochenaffinität von bestimmten Phosphatverbindungen ist erwiesen. Die Markierung einer derartigen Phosphorverbindung mit Technetium^{99m}, einem Nukleid mit nahezu idealen Eigenschaften für die Szintigraphie, ergab die erste für die Knochenszintigraphie geeignete Technetium^{99m}-Verbindung (52).

Bei der Suche nach einem stabilen, effizienten Phosphatkomplex wurden zahlreiche weitere Verbindungen mit Technetium^{99m} markiert. Dabei wurde mit dem mit ^{99m}Tc markierten Methylendiphosphonat eine Verbindung für die Knochenszintigraphie gefunden, die diesen Forderungen besser als alle anderen zuvor getesteten Präparate entspricht (11,52).

Zur Herstellung von Markierungssubstanzen wird die wässrige Lösung von Natriumpertechneat ($NaTcO_4$) unter Benutzung sog. Markierungs-Kits zu einer chemischen Umwandlung benutzt.

Zum Beispiel wird zur Herstellung von MDP-Tc zur Knochenszintigraphie TcO_4^- zu Tc^{2+} mit Zinn (II)-chlorid reduziert und dieses an Methylendiphosphogluconat gebunden. Das fertige Produkt darf höchstens 1% TcO_4^--Ionen enthalten, wenn man einwandfreie Szintigramme aufnehmen möchte.

Diese radiomechanische Reinheit wird durch Chromatographie kontrolliert (39).

4. Bohrlochkristallzähler

Zur Aktivitätsmessung ist der Bohrlochkristallzähler mit seiner hohen Ansprechwahrscheinlichkeit geeignet. Das Prinzip eines Bohrlochkristallzählers ist in Abb.4 dargestellt.

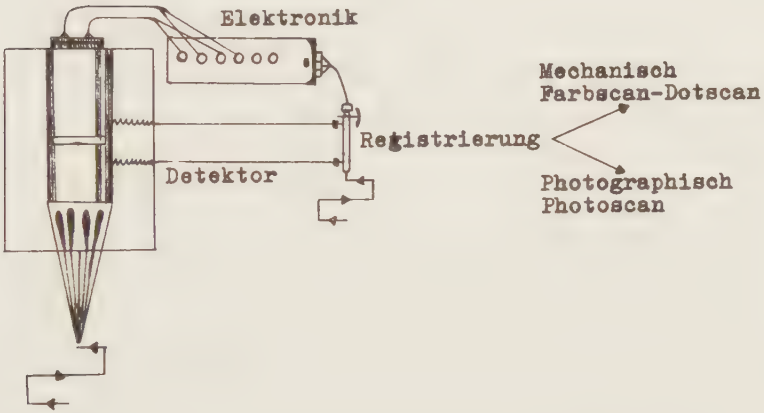

Abb.4: Prinzip eines Bohrlochkristallzählers (34)

Unter einem Bohrlochkristallzähler oder Bohrloch-szintillationszähler versteht man eine nuklearmedizinische Meßeinrichtung für in-vitro-Messungen. Zur Steigerung der Meßempfindlichkeit wird wegen der meist geringen Aktivitätswerte das Reagenzglas allseitig vom Szintillationskristall umgeben. Der Kristall hat ein Bohrloch, es ist ein "Bohrlochkristall". Daran ist ein Sekundärelektronenvervielfacher angekoppelt, dessen Ausgangsimpulse einer Meßelektronik zugeführt werden. Das Ganze ist von einer metallischen Abschirmung umgeben, um den "Null-Effekt" durch Umgebungsstrahlung möglichst gering zu halten.

Bei Anwendung der Reagenzgläser ist zu beachten, daß die unvermeidliche unterschiedliche Qualität der Gläser (Wandstärke) zur Verkleinerung oder Vergrößerung der Impulszahl führt. Es wurde festgestellt, daß bei einem Glas - Reagenzglas mehr Impulse als bei einem Kunststoff-Reagenzglas gelesen werden. Bei unserem Versuch wurden deshalb nur Kunststoff-Reagenzgläser verwendet.

V. Methodik der Versuche

1. Osteotomie

Die Ratten wurden für den operativen Eingriff mit Äther narkotisiert. Dabei wurde unter sterilen Kautelen die rechte Tibia unmittelbar unter der Tuberositas tibiae vollständig osteotomiert.

Der Operationsablauf im einzelnen:

Nach Rasur und Hautdesinfektion mit Merfen^{R} wurde die Haut der rechten Tibiavorderkante circa 1 cm längs inzidiert und samt Subcutis von den darunterliegenden Weichteilen abgehoben.

Nach Durchtrennung der Weichteile und Abdrängung der Muskulatur wurde die Tibia vom Assistenten manuell fixiert. Mit einer sterilen Säge konnte nun ein Keil aus der Vorderkante ausgesägt werden, wobei die Größe des osteotomierten Keiles, gegeben durch die Breite des Sägeblattes, konstant war. Danach brachten wir die Weichteile wieder in ihre ursprüngliche Lage zurück. Mit Einzelknopfnähten durch Haut und Weichteile wurde die Wunde mit monophilem atraumatischen Nahtmaterial verschlossen. Anschließend wurde die Haut mit Merfen^{R} nachdesinfiziert und mit einem Nobecutan^{R}-Sprühverband versorgt. Auf eine Fixierung der Fraktur wurde verzichtet. In vorausgegangenen Versuchen (26,31) zeigte sich, daß eine Ruhigstellung im Gipsverband bei der Ratte nicht möglich ist.

2. Hydrokortison-Applikation

Gegeben wurde Hydrokortison HOECHST 100 mg in 20 ml Lösung, davon 2 Ampullen in 6 l Trinkwasser. Dies entspricht einer Dosierung von 3 mg/kg KG.

Das durchschnittliche Rattengewicht betrug 330 g, die durchschnittliche Trinkmenge pro Tag und Ratte betrug 30 ml.

3. ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat-Injektion

Am 15., 20. und 25. Tag postoperativ wurden jeweils 15 Tiere aus beiden Gruppen durch Ätherüberdosis getötet und den abschließenden Untersuchungen unterzogen.

Drei Stunden vor der Tötung wurde den Tieren 1 mCi ^{99m}Tc MDP pro Kilogramm Körpergewicht subkutan injiziert.

Die optimale Meßzeit liegt 2 bis 4 Stunden post injectionem. Für die Bohrlochmessung mußte die Halbwertzeit nach der Formel

$$I_o = I_t \times e^{\frac{\ln 2 t}{T1/2}}$$

errechnet werden, da die Messung teilweise erst nach 4 bis 5 Stunden vorgenommen wurde.

I_o = Anfangsintensität des Strahls bei Erstinjektion

I_t = Intensität des Strahls nach der Schwächung während der Zeit t

3 Stunden post injectionem wurden die Tiere getötet. Die Untersuchungen erfolgten in einem, den Strahlenschutzbedingungen entsprechenden abgeschlossenen Labor.

4. Freilegung des Knochens

Für die weiteren Untersuchungen mußten die Tibiae der Tiere isoliert werden. Die Tibia wurde durch einen ventralen Schnitt an der Tibiakante von umgebenden

Weichteilen freipräpariert. Die Abtrennung der Tibia erfolgte dann im Knie- und im oberen Sprunggelenk. Nachdem sowohl die linke Tibia als auch die rechte Tibia von der Muskulatur befreit waren, wurde jede einzeln in ein dafür vorgesehenes und registriertes Kunststoff-Reagenzröhrchen eingelegt. Die Reste der Tierkörper wurden in einem entsprechend abgeschlossenen Labor aus Strahlenschutzgründen zum Abklingen der Radioaktivität aufbewahrt.

5. Aktivitätsmessung im Bohrloch

Die freipräparierten Knochen wurden innerhalb von 2 bis 5 Stunden zur Bohrlochmessung gebracht. Die operierte und die am Ausgang des Sekundär-Elektronenvervielfachers entstehenden Ladungsimpulse sind der im Kristall absorbierten Energie proportional. Registriert wurde die Zählrate der ausgelösten Impulse durch die Meßzeit in Minuten oder in Sekunden (Imp./Min., Imp./Sek.).

Die Zählrate ist unter konstant gehaltenen Meßbedingungen proportional zur Aktivität des Nuklids, das die gemessene Strahlung aussendet.

In unserem Versuch war im Knochen eingelagertes ^{99m}Tc die Strahlungsquelle (34).

Da der radioaktive Zerfall einem Zerfallsgesetz folgt, wäre nur bei Zählung unendlich vieler Zerfallsakte zu erwarten, daß bei einer Wiederholungsmessung genau der identische Wert reproduziert wird. Das ist praktisch nicht möglich. Somit muß man statistische Schwankungen der Meßergebnisse bei Wiederholungsmessungen in Kauf nehmen, die um so größer werden, je kleiner die vermessene Impulszahl ist (34).

Bei unserem Versuch wurde jede Messung dreimal wiederholt, bei jeweils einer Minute Meßzeit.

Errechnet wurde der Mittelwert der drei Messungen. Die nichtoperierte Tibia einer Ratte wurde immer unmittelbar hintereinander gemessen, so daß die Zeit von der Tötung bis zur Messung nur einen geringen Einfluß auf das Verhältnis der Impulszahl des operierten rechten Knochens zu der Impulszahl des nicht operierten linken Knochens hatte.

6. Statistik

Die einzelnen Meßwerte der Bohrlochmessung wurden auf Signifikanz mit Hilfe des t-Testes (Student-Test) berechnet.

$$s = \frac{i = 1 \quad (x_i - x)^2}{n - 1}$$

wobei s = Standardabweichung

$$\bar{s} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

wobei $\bar{s}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes

VI. Ergebnisse der Aktivitätsmessung im Bohrlochkristallzähler

Wie aus Tab.1 und Abb.5 ersichtlich ist, ergaben sich signifikant ($p < 0,05$) unterschiedliche Impulsratenquotienten vom 20. bis 25. Tag nach erfolgter Osteotomie.

Die frakturierten Tibiae der mit Hydrokortison behandelten Tiere reicherten das ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat in dieser Zeitspanne statistisch signifkant vermehrt an. Das Maximum der Differenz wird am 25. Tag postoperativ erreicht.

Die Kontrollgruppe zeigt zwischen 15. und 25. Tag postoperativ einen, allerdings nur wenig differenzierten, flachen Abfall.

Bei der behandelten Gruppe betrug das Impulsratenverhältnis am 25. Tag im Mittel 4,2390, bei der Kontrollgruppe nur 2,0867. Der Knochenstoffwechsel der mit Hydrokortison behandelten Tiere, dargestellt durch die ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat-Anreicherung, erreicht in den frakturierten Tibiae an den Tagen 20 bis 25 eine mehr als 1,5 bis mehr als zweimal so hohe Umsatzrate.

Tage postop.	Kortinsonbehandelte Gruppe $\bar{x}$ ($\pm$ SEM)	Kontrollgruppe $\bar{x}$ ($\pm$ SEM)	Statistische Absicherung (t-Test)
15	3,0760 ($\pm$ 0,31)	2,4786 ($\pm$ 0,36)	$p < 0,15$
20	4,0233 ($\pm$ 0,61)	2,2846 ($\pm$ 0,30)	$p < 0,005$
25	4,2390 ($\pm$ 0,89)	2,0867 ($\pm$ 0,26)	$p < 0,01$

Tab.1: Mittlere Impulsratenverhältnisse der frakturierten und nicht frakturierten Tibiae von kortisonbehandelten Tieren und Kontrolltieren unter Angabe der Zeit nach der Osteotomie und der statistischen Absicherung des Unterschieds

Die Bohrlochmessung der isolierten Knochen zeigte eine reproduzierbare und vergleichbare quantitative Aktivitätszunahme als Quotient der Meßwerte über beiden Tibiae.

Bei sekundärer Knochenbruchheilung lagen die Maxima am 25. Tag postoperativ ($I_R/I_L = 4{,}23 \pm 0{,}89$).

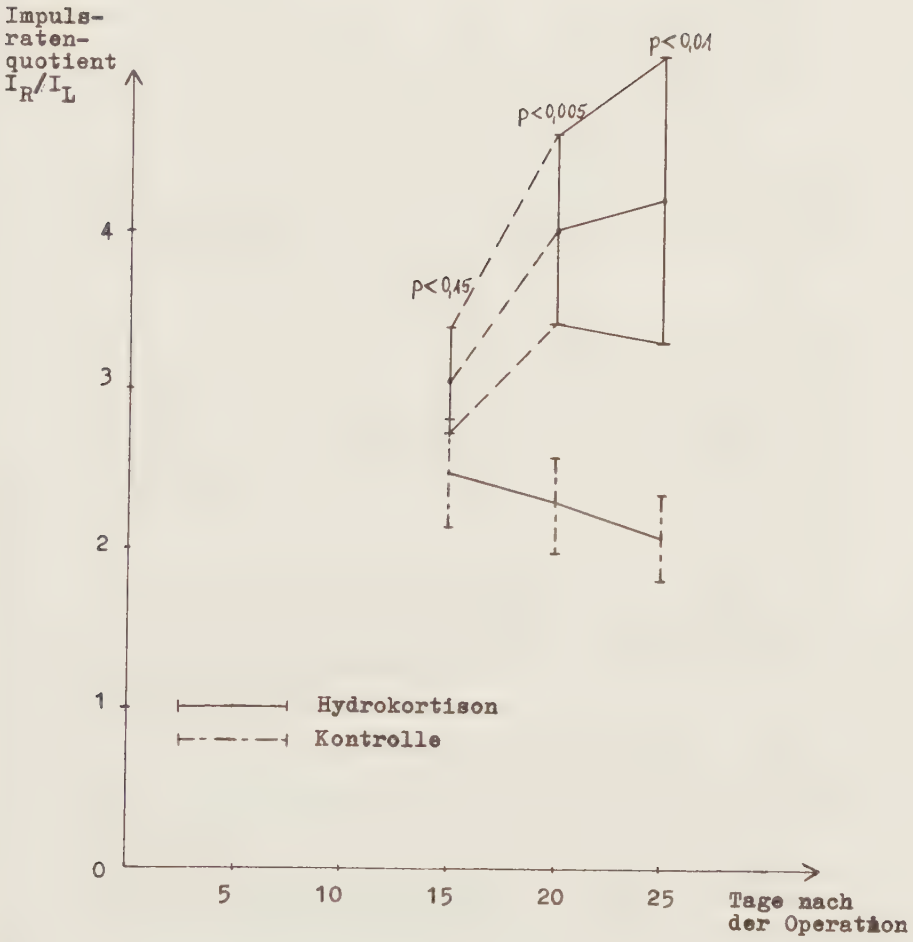

Abb.5: Graphische Darstellung der mittleren Impulsraten-quotienten ($\bar{x} \pm SEM$) der drei Hydrokortison- und Kontrollgruppenpaare in Abhängigkeit von der Zeit nach Osteotomie

VII. Diskussion

Die Eigenschaft von Glukokortikoiden, nicht selten auf osteolytische Prozesse bremsend einzuwirken und für einen deutlichen Rückgang der Knochenschmerzen zu sorgen (29), ließ uns das Hydrokortison geeignet erscheinen, in einer experimentellen Untersuchung an dem von HELLENDR, BRÜCKNER und Mitarbeitern 1979 erstellten"Modell zum Studium von Einflüssen auf die Frakturheilung" (21) seinen Einfluß auf die Knochenbruchheilung zu überprüfen.

1936 wurde Kortikosteron als erstes Rindenhormon isoliert. Seither wurden ca. 50 verschiedene Steroide aus der Nebennierenrinde dargestellt. Das 1939 von REICHSTEIN isolierte Kortison wurde 1948 von HENCH in die Therapie eingeführt. Im Kortisol (= Hydrokortison) wurde ein therapeutisch höchst wertvolles physiologisches Hormon entdeckt (24).

Hydrokortison wird beim Erwachsenen in einer Menge von 15 bis 40 mg in 24 Stunden gebildet; die Kortikosteronbildung beträgt nur etwa ein Zehntel (1,3-4,0 mg) davon. Die Hydrokortisonproduktion kann unter Streßbedingungen aber bis zum Zehnfachen ansteigen.

Die Hydrokortison- und Kortikosteron-Inkretion ist abhängig vom adrenokortikotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens (ACTH). Dieses wiederum empfängt seine Produktionsimpulse vom Hypothalamus durch Neurohormone (Kortikotropin-Releasing-Faktor). So entsteht ein Reglerkreis, welcher die Homöostase garantiert.

Das unter dem Einfluß von ACTH gebildete Hydrokortison wird im Blut zu 95% an Protein, insbesondere an alpha-1-Globulin gebunden. Dieses gebundene Hydrokortison kann die Kapillarwand passieren und wirkt auf Zellebene.

Seine physiologischen Wirkungen sind sehr komplex (24b).

Glukokortikoide haben im wesentlichen folgende Hauptwirkungen:

1. Durch Induktion entsprechender Leberenzyme wird die Glukoneogenese stimuliert.
2. Die zellgebundene Immunität wird supprimiert durch Hemmeffekt auf die Eiweißsynthese der Lymphozyten und hypotrophierende Wirkung auf Lymphknoten und Thymus.
3. Die antiphlogistische Wirkung.
   Die Proliferation von Fibroblasten und entzündlichem Granulationsgewebe sowie Ablagerung von Kollagengrundsubstanzen werden gehemmt, was zwar nützlich bei allergisch-hypergischen, rheumatischen Prozessen ist, aber schädlich durch Hemmung der natürlichen Abwehr bei Infektionskrankheiten.
4. Glukokortikoide haben zusätzlich weitere Wirkungen auf Hämatopoese, Muskel-, Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißstoffwechsel und einen permissiven Effekt auf die Wirkung der Katecholamine an der glatten Gefäßmuskulatur.

Glukokortikoide werden auch als Streßhormone bezeichnet, weil das Auftreten von Streßfaktoren einen raschen Anstieg des ACTH und damit der Glukokortikoide zufolge hat.

Als gefährliche Nebenwirkungen hochdosierter Langzeittherapie mit Glukokortikoiden sind bekannt: Entstehung eines Ulcus duodeni oder ventriculi, Perforation bereits bestehender Ulcera, Exazerbation von Infektionskrankheiten und Entwicklung von Symptomen des Cushing-Syndroms (24a).

Auch das Wachstum von Kindern kann durch eine kontinuierliche proliferationshemmende Therapie beeinflußt werden. Verzögerungen des Skelettwachstums sind bei Dauertherapie zu erwarten. Die Wachstumshemmung ist reversibel, sofern die Behandlung vor Beendigung des physiologischen Skelettwachstums beendet wird (24b).

Erheblich schwerwiegender, wenn auch seltener, sind aseptische Knochennekrosen am Hüft- oder Schultergelenkkopf, an Tibiakondylen oder am Fußskelett. CHANDLER und WRIGHT haben 1958 erstmalig auf diese Gefahr hingewiesen, und zwar bei Patienten, welche intraartikuläre Injektionen von Kortikoiden erhalten hatten (24b).

Die anfangs erwähnte Eigenschaft von Glukokortikoiden, auf osteolytische Prozesse bremsend einzuwirken, ließ es uns als nicht ausgeschlossen erscheinen, daß Hydrokortison die sekundäre Frakturheilung positiv beeinflussen könnte.

Eine objektive und leicht reproduzierbare quantitative Methode, die Frakturheilung unter Einfluß von Hydrokortison zu beobachten, bietet die Aktivitätsmessung im Bohrlochkristallzähler (21).

Durch Verwendung radioaktiver Substanzen besteht eine Nachweismöglichkeit des vermehrten Knochenstoffwechsels im Sinne von Umbauvorgängen nach einer Fraktur (32). Wie autoradiographische Studien zeigten, entspricht der Ort der vermehrten Anreicherung den Mineralisationszonen (12,20).

Endgültige Kenntnisse über den Anreicherungsmechanismus von ^{99m}Tc-Phosphat-Verbindungen liegen bisher nicht vor (9).

Bei der Akkumulation von Phosphatkomplexen spielen Adsorptionsvorgänge an der Oberfläche des Hydroxylapatits eine wichtige Rolle. Die Anlagerung von Diphosphonaten an dieser Oberfläche wird als "Chemiesorption" bezeichnet (10).

Mit der abnehmenden Knochenneubildung im Verlauf der Frakturheilung nimmt auch die Aktivitätseinlagerung in den Frakturkallus ab (11). Veränderungen in der Aktivitätsanreicherung ermöglichen daher Rückschlüsse auf den Heilungsverlauf und damit auf die Wirkung exogener Faktoren, wie zum Beispiel Hydrokortison. Da die frakturierten Tibiae nicht fixiert wurden, bildete sich in beiden Gruppen reichlich Kallusgewebe, definiert als die Gesamtheit des bindegewebigen, knorpeligen und knöchernen Verbindungsgewebes sowohl der periostalen und endostalen Manschette als auch des interfragmentären Zwischengewebes (36).

Die anfänglich freie Beweglichkeit der Frakturfragmente wird mit verstärkter Knochenresorption beantwortet (56). Diese Resorption der Fragmentenden ermöglicht durch die Abnahme der dynamischen Gewebsdehnung die Frakturheilung (37).

Da die Phosphatverbindungen einen Grundbestandteil der Apatit-Kristalle darstellen, liegt der Schluß nahe, daß die signifikant vermehrte ^{99m}Tc-Methylendiphosphonatanreicherung nach 20 bis 25 Tagen im Frakturheilungsverlauf auf die verstärkte Mineralisierung unter Hydrokortisongabe zurückzuführen ist.

Wir können keine Aussage treffen, ob unter Hydrokortisoneinfluß der Ablauf der Knochenheilungsphasen - vom Hämatom über initiales Granulationsgewebe, Bindegewebe, Knorpel und über die Mineralisation weiter zur Bildung fibrösen und lamellären Knochens - unterschiedlich ist. Aus der erhöhten Einlagerung von ^{99m}Tc-MDP unter Hydro-

kortisongabe kann zwar auf aktivere Stoffwechselprozesse der Frakturheilung geschlossen werden; das bedeutet aber gleichzeitig, daß die Umbauvorgänge unter dem Einfluß von Hydrokortison verzögert werden und am 25. Tag post operationem noch nicht abgeschlossen sind.

Somit zeigen unsere Ergebnisse, daß Hydrokortison die sekundäre Frakturheilung nicht positiv beeinflussen kann.

VIII. Zusammenfassung

Die Wirkung von Hydrokortison auf die sekundäre Knochenbruchheilung wurde an 90 Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Dazu wurde die rechte Tibia osteotomiert, 45 Tiere wurden mit Hydrokortison behandelt.

Bis zum 25. Tag postoperativ wurde an den isolierten Tibiae die Aktivitätsanreicherung von ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat gemessen und das Impulsratenverhältnis auf signifikante Unterschiede untersucht.

An den Tagen 20 bis 25 postoperativ unterschieden sich die Impulsratenquotienten der mit Hydrokortison behandelten von denen der Kontrolltiere signifikant ($p < 0{,}05$).

Die Ergebnisse zeigen, daß die Umbauvorgänge an der osteotomierten Tibia durch Hydrokortison verzögert werden.

Es kann daher ausgeschlossen werden, daß Hydrokortison die sekundäre Knochenbruchheilung in wünschenswerter Weise zu unterstützen vermag.

IX. Literaturverzeichnis

1. Allgöwer,M.:
Allgemeine und spezielle Chirurgie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
392 (1976)

2. Allgöwer,M., Segmüller,G.:
Zum Problem der medikamentösen Beeinflussung
der Knochenbruchheilung.
Hefte Unfallheilkunde 91, 80 (1967)

3. Basset,C.A.L., Pawluk,R.:
Acceleration of fracture repair by electro-
magnetic fields - a surgically noninvasive
method.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 238, 242 (1974)

4. Benfer,J., Struck,H.:
Factor XIII and fracture healing.
Eur.Surg.Res. 9, 217-223 (1977)

5. Benfer,J., Struck,H.:
Förderung der Frakturheilung durch lokale
Kollagenapplikation.
Dtsch.med.Wschr. 97, 524-532 (1972)

6. Bethge,J.F.J., et al.:
Versuch der biochemischen Beeinflussung der
Frakturheilung im Tierexperiment.
Res.Exp.Med. (Berl.) 175, 197-222 (1979)

7. Bethge,J.F.J., Hummel,H., Nagel,K.H.:
Versuche zur Verkürzung der Frakturheilungszeit.
III. Ribonukleinsäuren.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 333, 153-164 (1973)

8. Blümlein,H.:
Die Beeinflussung der Pseudarthrosenheilung
durch magnetische Wechselfelder in vivo.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. (1976)

9. Büll,U., Frey,K.W.:
Untersuchungen zur Knochenanreicherung von
99m Tc-Pyrophosphat, 99mTc-Polyphosphat und
Radiostrontium.
Fortschr.Röntgenstr.119, 569 (1973)

10. Büll,U., Balser,D., Frey,K.W.:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Verteilung von 99mTc-Pyrophosphat, 99mTc-Diphosphat und 85 Sr.
Fortschr.Röntgenstr. 120, 481 (1974)

11. Creutzig,H., Creutzig,A., Gerdts,K.G., Greif,E.,Eckhardt,W.:
Vergleichende Untersuchungen mit osteotropen Radiopharmaka. I. tierexperimentelle Untersuchungen zur Anreicherung von ^{18}F, ^{85}Sr und ^{99m}Tc-EHDP.
Fortschr.Röntgenstr. 123, 137 (1975)

12. De Land,F.H., Tilden,R.C., Jackson,J., Emeling,W.F.:
Cellular location of 99mTc-Polyphosphat.
J.nucl.Med. 14, 390 (1973)

13. Engel,P.:
Über die Beeinflussung der Callusbildung durch Hormone.
Dtsch.Z.Chir., 242, 213-216 (1934)

14. Engel,P.:
Über die Beeinflussung der Callusbildung durch Hormone; Wachstumshormon und Zirbeldrüsenextrakte.
Dtsch.Z.Chir. 244, 591-592 (1935)

15. Falter,E.W., Hellerer,O., Aigner,R., Brückner,W.L.:
Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Calcitonin auf die sekundäre Knochenbruchheilung.
Langenbecks Arch.Chir. 356, 77-81 (1982)

16. Foster,G.V., Doyle,F.H., Bordier,P. et al.:
Roentgenologic and histologic changes in bone produced by hydrocalcitonin.
Am.J.Med. 43, 691-695 (1967)

17. Foster,G.V.:
Calcitonin (Thyrocalcitonin).
New Engl.J.Med. 279, 349-360 (1968)

18. Gaillard,P.J.:
Bone culture studies with thyrocalcitonin.
Proc.Kon.Nederl.Akad.Wet. (Biol.Med.)
70, 309-320 (1967)

19. Gerber,H., Cordey,J., Perren,S.M.:
Der Einfluß von Magnetfeldern auf Wachstum und Regeneration in der Organkultur.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. (1976)

20. Gerson,B.D., Dorfman,H.D., Norman,A.:
Patterns of localization of ^{85}strontium in osteosarkoma.
J.Bone Jt.Surg. A 54, 817 (1972)

21. Hellerer,O, Brückner,W.L., Aigner,R., Westerburg,K.W., Kleinschmidt,J.:
Modell zum Studium von Einflüssen auf die Frakturheilung. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. 189-192 (1979)

22. Jaworrky,Z.F., Lok,E.:
The rate of osteoclastibone erusion in Haversian remodeling sites of adult dogs rib.
Calc.Tiss.Res. 10, 103 (1972)

23. Johner,R.:
Zur Knochenheilung in Abhängigkeit der Defektgröße.
Helv.chir.Acta 39, 409 (1972)

24a Kaiser,H.:
Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1, 3-5 (1968)

24b Kaiser,H.:
Nebennierenrinde. In: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, hrsg.von Kuemmerle,H.P., Garret,E.R., Spitzy,K.H., Urban & Schwarzenberg Verlag München-Berlin-Wien 599-601, 607, 609 (1976)

25. Kallio,D.M., Garant,P.R., Minkin,C.:
Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture.
J.Ultrastruct.Res. 39, 205-216 (1972)

26. Klessinger,U.:
Faktor XIII und sein Einfluß auf die Frakturheilung. Diss. München (1980)

27. Koskinen,E.S.:
The effect of growth hormone and thyrotropin on human fracture healing. A clinical quantitative radiographic and metabolic study.
Acta Orthop.Scand.Suppl. 62, 5-68 (1963)

28. Koskinen,E.V.S.:
Humanes Wachstumshormon bei Frakturen der langen Röhrenknochen mit verzögerter Knochenbruchheilung. Tibiaschaftfrakturen und andere Knochenverletzungen.
Med.Welt 26 (42) 1905-1910 (1975)

29. Koslowski,L.:
Lehrbuch der Chirurgie, hrsg.von Koslowski,L., Irmer,W., Bushe,K.A., Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 743, 841-842 (1978)

30. Kraus,W.:
Die Geweberegeneration mit strukturbildenden elektro- und magnetodynamischen Potentialen.
Hefte Unfallheilkunde 114, 327 (1973)

31. Kusuma,F.:
Modell zum Studium der primären und sekundären Frakturheilung. Diss. München (1981)

32. Kutzner,J., Sachs,A. Grimm,W.:
Vergleichende Radioisotopen-Untersuchungen über den Kalzium-Stoffwechsel von Knochen und Zähnen bei Ratten.
Nucl.Med.Stuttg. 17, 63 (1978)

33. Landsleitner,B., Geldmacher,J.:
Kinogenases. Kallikrein 3, hrsg. von Haberland,G.L., Rohen,J.W., Blümel,G.,Huber,P., Schattauer-Verlag Stuttgart-New York (1975) pp. 205-212

34. Lissner,J., Hug,O.:
Radiologie.
Ferdinand Enke, Stuttgart (1975)

35. Mühlbauer,W.:
Der Einfluß magnetischer Felder auf die Wundheilung.
Langenbecks Arch.Chir. 337, 637 (1974)

36. Müller,M.E., Perren,S.M.:
Callus und primäre Knochenheilung.
Unfallheilkunde 75, 442 (1972)

37. Perren,S.M., Cordey,J.:
Die Gewebsdifferenzierung in der Frakturheilung.
Unfallheilkunde 80, 161 (1977)

38. Perschin,G.G., Lawrischewa,G.I.:
Besonderheit der Reparationsregeneration des Knochens unter der Wirkung von Anabolika.
Beitr.Orthop. 16, 524-528 (1969)

39. Pratzel,H.:
Technetium^{99m}.
Scriptum Klinikum Großhadern, 15-16
München (1982)

40. Rall,T.W., Sutherland,T.W., Wosilait,W.D.:
Relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase; reactivation of liver phosphorylase in slices and in extracts.
J.Biol.Chem. 218, 483-495 (1956)

41. Schenk,R., Willenegger,H.:
Zur Histologie der primären Knochenheilung.
Modifikationen und Grenzen der Spaltheilung in Abhängigkeit der Spaltgröße.
Unfallheilkunde 80, 155 (1977)

42. Schenk,R.:
Die Histologie der primären Knochenheilung im Lichte neuer Konzeption über den Knochenumbau.
Unfallheilkunde 81, 219-227 (1978)

43. Schenk,R., Willenegger,H.:
Morphological findings in primary fracture healing.
Symp.Biol.Hung. 7 (1977)

44. Schnizer,W., Meyer,G., Falter,E.W., Hellerer,O., Gall,H.:
Untersuchung zur Objektivierung von Magnetfeldwirkungen anhand radiologischer und mechanischer Parameter am Modell der osteotomierten Rattentibia.
In: Osteogenese und Knochenwachstum - Möglichkeiten der Beeinflussung in Experiment und Klinik.
Hrsg.von M.H.Hackenbroch, H.J.Refior, M.Jäger.
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 82-85 (1982)

45. Schulz,A., Delling,G.:
Die Wirkung einer Calcitonin-Langzeittherapie auf Knochenzellen und Knochenmineralisation bei der Ratte.
Virchows Arch. A (Pathol.Anat.) 369, 229-238 (1975)

46. Schweiberer,L.:
Nekrosepseudarthrose. Eine experimentelle Studie.
Hefte Unfallheilkunde 81, (4) 228-237 (1978)

47. Schweiberer,L., Schenk,R.:
Histomorphologie und Vaskularisation der sekundären Knochenbruchheilung unter besonderer Berücksichtigung der Tibiaschaftfraktur.
Hefte Unfallheilkunde 80, 276-277 (1977)

48. Schweiberer,L., Dambe,L.T., Eitel,F., Klapp,F.:
Störungen der Mikrozirkulation in Frakturzonen als Basis der Knocheninfektion.
Hefte zur Unfallheilkunde, Heft 157 20 (1982)
Springer Verlag Berlin-Heidelberg

49. Schweiberer,L., Eitel,F.:
Pathophysiologie der Frakturheilung.
Chirurgie der Gegenwart. Bd.IVa

50. Schweiberer,L., Eitel,F., Klapp,F., Seiler,H.:
Klinische Aspekte der gestörten Frakturheilung am Tibiaschaft unter besonderer Berücksichtigung der Fragmentnekrose.
Der Chirurg 50, 384-385 (1979)

51. Senk,G., Peters,H., Zilkens,K.W., Berbenzer,J.E., von Wersch,J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Knochenbruchheilung durch Wachstumshormone (STH).
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. 243-246 (1974)

52. Subramanian,G., McAfee,J.G.:
A new complex of 99mTc for skeletal imaging.
Radiology 99, 192-196 (1971)

53. Tscherne,H., Ennker,J., Gotzen,L.:
Bilanz der konservativen und operativen Knochenbruchbehandlung - Untere Extremität.

54. Uher,J.:
Tierexperimentelle Untersuchung über die Beschleunigung der Frakturheilung durch Embryonalextrakte.
Zschr.inn.Med. 26 (1971)

55. Watson,J., Downes,E.M.:
The application of pulsed magnetic fields of the stimulation of bone healing in humans.
Jap.J.Appl.Physics 17, 215 (1978)

56. Willenegger,H., PerrenS.M., Schenk,R.:
Primäre und sekundäre Knochenbruchheilung.
Chirurg, 42, 241 (1971)

57. Zichner,L.:
The effect of calcitonin on bone cells in young rats. An electron microscopic study.
Israel J.Med.Sci. 7,359-366 (1971)

58. Zichner,L.:
Die Wirkung des Calcitonins auf das Knochengewebe.
Res.Exp.Med. (Berl.) 164, 293-313 (1974)

X. Lebenslauf

Am 20. November 1948 wurde ich, Hans Bauer, als Sohn des Volksschullehrers Franz Bauer und seiner Ehefrau Emma, geb. Huber, in Nottau geboren.

In Weihmörting und Hutthurm besuchte ich die Volksschule, in Passau und Pfarrkirchen das Humanistische Gymnasium.

Meine Wehrpflicht erfüllte ich in Neubiberg.

1975 heiratete ich meine Frau Monika, geb. Kindermann. 1977 wurde unser Sohn Stephan, 1980 unsere Tochter Monika geboren.

An der Universität München beendete ich 1976 mein Erststudium mit dem Realschullehrerexamen in Germanistik und Geschichte und 1982 mein Zweitstudium mit dem Staatsexamen in Zahnmedizin. Meine Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 3. August 1982.

Als Assistent war ich bei zwei Passauer Zahnärzten tätig.

Ab 1. Juli 1984 arbeite ich in meiner eigenen Praxis in Ruderting.

Herrn Prof.Dr.W.L.Brückner danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie Herrn Dr.O.Hellerer für die Unterstützung bei den Versuchen und deren Auswertung.